

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
10. Oktober 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/079196 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 405/04**,  
213/85

Mitsuyuki [JP/DE]; Mozartstrasse 31, 40667 Meerbusch  
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/03303

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-  
SELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
25. März 2002 (25.03.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 15 945.5 30. März 2001 (30.03.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ROSENTERER**,  
Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, 42349 Wuppertal  
(DE). **KRÄMER, Thomas** [DE/DE]; Schneewittchenweg  
37, 42111 Wuppertal (DE). **VAUPEL, Andrea** [DE/CH];  
Dinkelbergstr. 64, CH-4125 Riehen (CH). **HÜBSCH**,  
Walter [DE/DE]; Wildsteig 22, 42113 Wuppertal (DE).  
**DIEDRICHS, Nicole** [DE/DE]; Laurentiusstrasse 12,  
42103 Wuppertal (DE). **KRAHN, Thomas** [DE/DE];  
Wiener Strasse 29, 58135 Hagen (DE). **DEMBOWSKY**,  
Klaus [DE/US]; 289 Shawmut Avenue, Boston, MA  
02116 (US). **STASCH, Johannes-Peter** [DE/DE]; Al-  
fred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen (DE). **SHIMADA**,

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

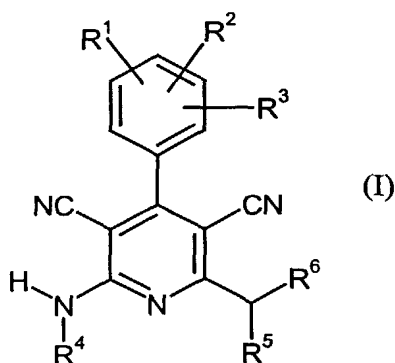
**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 2-CARBA-3,5-DICYANO-4-ARYL-6-AMINOPYRIDINES AND THE USE OF THE SAME AS SE-  
LECTIVE LIGANDS OF THE ADENOSINE RECEPTOR

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-CARBA-3,5-DICYANO-4-ARYL-6-AMINOPYRIDINE UND IHRE VERWENDUNG  
ALS ADENOSINREZEPTOR SELEKTIVE LIGANDEN



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), a method for the  
production thereof and the use of the same as pharmaceuticals.

(57) Zusammenfassung: Es werden Verbindungen der Formel (I) beschrieben, ein  
Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel.

WO 02/079196 A1



SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## SUBSTITUIERTE 2-CARBA-3, 5-DICYANO-4-ARYL-6-AMINOPYRIDINE UND IHRE VERWENDUNG ALS ADENOSINREZEPTOR SELEKTIVE LIGANDEN

5 Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 2-Carba-3,5-dicyano-4-aryl-6-amino-  
pyridine, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Adenosin, ein Nucleosid aus Adenin und D-Ribose, ist ein endogener Faktor mit zellprotektiver Wirksamkeit, insbesondere unter zellschädigenden Bedingungen mit begrenzter Sauerstoff- und Substratversorgung, wie z.B. bei Ischämie in verschiedenen  
10 Organen (z.B. Herz und Gehirn).

Adenosin entsteht intrazellulär beim Abbau von Adenosin-5'-monophosphat (AMP) und S-Adenosylhomocystein als Zwischenprodukt, kann jedoch aus der Zelle freigesetzt werden und übt dann durch Bindung an spezifische Rezeptoren Funktionen  
15 als hormonähnliche Substanz oder Neurotransmitter aus.

Unter normoxischen Bedingungen ist die Konzentration des freien Adenosin im Extrazellulärraum sehr niedrig. Die extrazelluläre Konzentration von Adenosin erhöht sich in den betroffenen Organen jedoch dramatisch unter ischämischen bzw.  
20 hypoxischen Bedingungen. So ist beispielsweise bekannt, dass Adenosin die Thrombozyten-Aggregation hemmt und die Durchblutung der Herzkranzgefäße steigert. Weiterhin wirkt es auf die Herzfrequenz, auf die Ausschüttung von Neurotransmittern und auf die Lymphozyten-Differenzierung.

25 Diese Wirkungen von Adenosin zielen darauf ab, das Sauerstoffangebot der betroffenen Organe zu erhöhen bzw. den Stoffwechsel dieser Organe zu drosseln, um damit unter ischämischen oder hypoxischen Bedingungen eine Anpassung des Organstoffwechsels an die Organdurchblutung zu erreichen.

30 Die Wirkung von Adenosin wird über spezifische Rezeptoren vermittelt. Bekannt sind bisher die Subtypen A1, A2a, A2b und A3. Die Wirkungen dieser Adenosin-

Rezeptoren werden intrazellulär durch den Botenstoff cAMP vermittelt. Im Falle der Bindung von Adenosin an die A2a- oder A2b-Rezeptoren kommt es über eine Aktivierung der membranständigen Adenylatzyklase zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP, während die Bindung des Adenosin an die A1- oder A3-Rezeptoren über eine Hemmung der Adenylatzyklase eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehalts bewirkt.

Als "Adenosinrezeptor-selektive Liganden" werden erfindungsgemäß solche Substanzen bezeichnet, die selektiv an einen oder mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden und dabei entweder die Wirkung des Adenosin nachahmen (Adenosin-Agonisten) oder dessen Wirkung blockieren (Adenosin-Antagonisten) können.

Adenosinrezeptor-selektive Liganden lassen sich nach ihrer Rezeptorselektivität in verschiedene Klassen einteilen, so z.B. in Liganden, die selektiv an die A1- oder die A2-Rezeptoren des Adenosin binden, bei letzteren auch beispielsweise solche, die selektiv an die A2a- oder die A2b-Rezeptoren des Adenosin binden. Auch sind Adenosinrezeptor-Liganden möglich, die selektiv an mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden, so z.B. Liganden, die selektiv an die A1- und an die A2-, jedoch nicht an die A3-Rezeptoren des Adenosin binden.

Die zuvor genannte Rezeptor-Selektivität lässt sich bestimmen durch die Wirkung der Substanzen an Zelllinien, die nach stabiler Transfektion mit der entsprechenden cDNA die jeweiligen Rezeptorsubtypen exprimieren (siehe hierzu die Druckschrift M.E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K.A. Jacobson, G.L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis." in J. Biol. Chem. 267 (1992) Seiten 10764-10770, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

Die Wirkung der Substanzen an solchen Zelllinien lässt sich erfassen durch biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP (siehe hierzu die Druck-

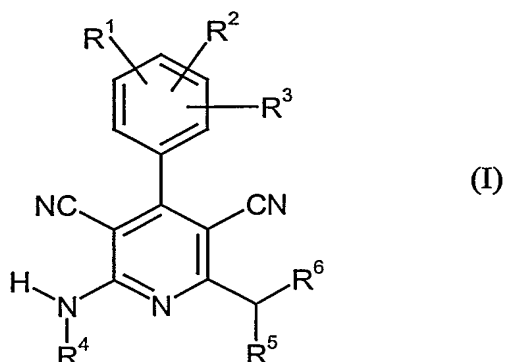
schrift K.N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B.B. Fredholm, M.J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells" in Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357 (1998) Seiten 1-9, deren Offenbarung hiermit im vollen  
5 Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

Bei den aus dem Stand der Technik bekannten, als "adenosinrezeptor-spezifisch" geltenden Liganden handelt es sich überwiegend um Derivate auf Basis des natürlichen Adenosins (S.-A. Poulsen und R.J. Quinn, "Adenosine receptors: new opportunities for future drugs" in Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998) Seiten 619-641; K. J. Broadley, "Drugs modulating adenosine receptors as potential therapeutic agents for cardiovascular diseases" in Exp. Opin. Ther. Patents 10 (2000) Seiten 1669-1692). Die aus dem Stand der Technik bekannten Adenosin-Liganden haben jedoch meistens den Nachteil, dass sie nicht wirklich rezeptorspezifisch wirken,  
10 schwächer wirksam sind als das natürliche Adenosin oder nach oraler Applikation nur sehr schwach wirksam sind. Daher werden sie aufgrund der zuvor genannten Nachteile überwiegend nur für experimentelle Zwecke verwendet.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, pharmakologisch aktive Substanzen  
20 aufzufinden oder bereitzustellen, die für die Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedenster Erkrankungen, insbesondere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (kardiovaskuläre Erkrankungen), geeignet sind und dabei vorzugsweise als Adenosinrezeptor-selektive Liganden wirken.

- 4 -

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I)



worin

- 5      $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das bis zu dreifach durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkynyl, Halogen oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryloxy substituiert sein kann, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, das bis zu dreifach durch Halogen, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino substituiert sein
- 10     kann,
- (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, das durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryloxy, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyloxy, Amino oder
- 15     Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino substituiert sein kann,
- Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano oder -NH-C(O)-  $R^7$  bedeuten,

worin

- 20      $R^7$  (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, das bis zu dreifach durch, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

25

oder

- 5  $R^1$  und  $R^2$  an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bilden, der durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Oxo substituiert sein kann,
- 10  $R^4$  Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, 5- oder 6-gliedriges gesättigtes oder partiell ungesättigtes Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, das durch Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,
- 15  $R^5$  (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, die ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein können, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder Hydroxy substituiert sein können, oder (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl bedeutet,
- 20  $R^6$  (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, -CO-O-R<sup>8</sup>, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder Hydroxy substituiert sein können, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder -CO-O-R<sup>8</sup> bedeutet,
- 25  $R^6$  (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, -CO-O-R<sup>8</sup>, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder Hydroxy substituiert sein können, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder -CO-O-R<sup>8</sup> bedeutet,
- 30  $R^6$  (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, -CO-O-R<sup>8</sup>, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder Hydroxy substituiert sein können, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder -CO-O-R<sup>8</sup> bedeutet,

worin

5             $R^8$             Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das durch Hydroxy oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy substituiert sein kann,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl oder  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Carboxyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di- $(C_1-C_4)$ -alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,  
oder

10            $R^5$  und  $R^6$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Ring bilden, der ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy substituiert sein  
15           kann,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

20           Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. Gleichermäßen  
25           betrifft die vorliegende Erfindung auch die Tautomeren der Verbindungen der Formel (I).

30           Salze der Verbindungen der Formel (I) können physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfon-



säure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Trifluoressigsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

5 Als Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Amin

10 en wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

Als Hydrate bzw. Solvate werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichermäßen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

15

Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

20

25 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders angegeben, die folgende Bedeutung:

Halogen steht im Allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom. Ganz besonders bevorzugt sind Fluor oder Chlor.

30

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bzw. (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit  
5 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl.

(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl stehen im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl,  
10 Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkynyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Ethinyl, n-Prop-2-in-1-yl und n-But-2-in-1-yl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy bzw. (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter  
20 Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sec-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy.

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft  
25 ist. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyloxy steht im Allgemeinen für einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes  
30 Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyroxy und i-Butyroxy.

Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem oder mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen.  
5 Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N*-t-Butyl-*N*-methylamino.

10 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bzw. (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl steht im Allgemeinen für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind cyclische Alkylreste mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

15 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl steht im Allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryloxy steht im Allgemeinen für einen wie zuvor definierten aromatischen Rest, der über ein Sauerstoffatom verknüpft ist.

20

5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht im Allgemeinen für einen mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzo-kondensierten Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist.  
25 Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Ox Diazolyl, Isoxazolyl, Benzofuranyl, Benzothieryl oder Benzimidazolyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heteroaromaten mit weniger Heteroatomen wie z.B. mit einem oder 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ab. Im Allgemeinen gilt, dass 5-  
30 oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit einem oder 2 Heteroatomen aus der

Reihe N, O und/oder S bevorzugt sind. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl, Imidazolyl oder Thienyl.

5 5- bis 7-gliedriger Heterocyclus steht im Allgemeinen für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Dihydropyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Hexahydropyranyl. Aus dieser Definition leiten sich analog  
10 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl ab. Bevorzugt sind gesättigte Heterocyclen mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

15 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

20  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander, Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy, das durch Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkanoyloxy oder Cyclopropyl substituiert sein kann, Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor, Nitro oder  $-NH-C(O)-CH_3$  bedeuten

oder

25

$R^1$  und  $R^2$  an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe  $-O-CH_2-O-$  oder  $-O-CH_2-CH_2-O-$  stehen,

$R^3$  Wasserstoff bedeutet,

30

- R<sup>4</sup>     Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder Cyclopropyl substituiert sein kann, oder Cyclopropyl bedeutet,
- 5     R<sup>5</sup>     (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, das seinerseits durch Fluor, Trifluormethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann, Pyridyl, Furyl oder Thienyl substituiert sein kann, oder (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl bedeutet
- und
- 10     R<sup>6</sup>     (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl bedeutet
- oder
- 15     R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3 bis 7 gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Ring bilden, der ein Heteroatom aus der Reihe N, O oder S im Ring enthalten kann,
- und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.
- 20     Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),
- worin
- 25     R<sup>1</sup>     Wasserstoff, Chlor, Nitro, Methyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, wobei die Alkoxyreste ihrerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, -O-C(O)-CH<sub>3</sub> oder Cyclopropyl substituiert sein können, oder -NH-C(O)-CH<sub>3</sub> bedeutet,
- 30     R<sup>2</sup>     Wasserstoff bedeutet

oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe  
-O-CH<sub>2</sub>-O- stehen,

5

R<sup>3</sup> Wasserstoff bedeutet,

R<sup>4</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, wobei die Alkyl-  
reste ihrerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-  
10 Butoxy oder Cyclopropyl substituiert sein können, oder Cyclopropyl  
bedeutet,

R<sup>5</sup> Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, wobei die Alkylreste ihrerseits  
ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Cyclopropyl, Phenyl, das  
15 seinerseits durch Fluor, Trifluormethyl oder Methoxy substituiert sein kann,  
Pyridyl, Furyl oder Thienyl substituiert sein können, Ethenyl, Propenyl oder  
Butenyl bedeutet

und

20

R<sup>6</sup> Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Methoxycarbonyl, Ethoxy-  
carbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, n-Butoxycarbonyl oder  
Isobutoxycarbonyl bedeutet

25

oder

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen  
Cyclopropyl-, Cyclobutyl, Cyclopentyl- oder Cyclohexylring bilden

30

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin  $R^1$  und  $R^2$  an benachbarte Phenylringatome gebunden sind, die sich in para- und meta-Position zur Anknüpfungsstelle des Pyridinrings befinden, und für eine Gruppe  $-O-CH_2-O-$  stehen.

5

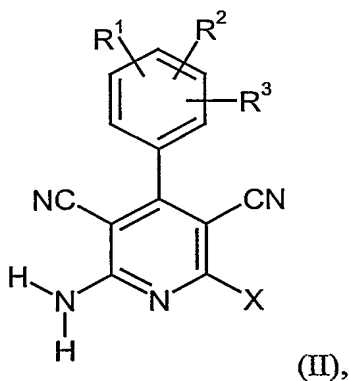
Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen aufgeführten Restdefinitionen bzw. Erläuterungen können untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen, beliebig kombiniert werden. Sie gelten für die Endprodukte sowie für die Vor- und Zwischenprodukte entsprechend.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

[A] Verbindungen der Formel (II)

15



in welcher

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben und X für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Methylthio oder Phenylthio steht,

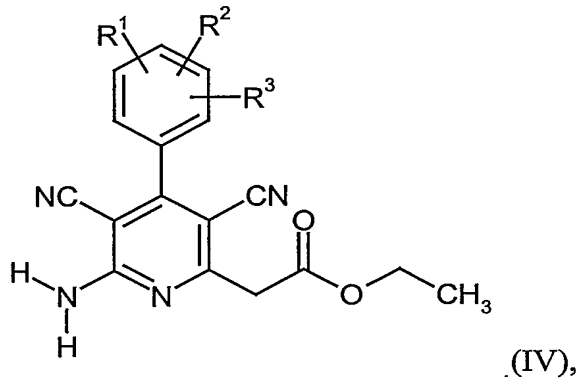
20

zunächst mit Malonsäureamidethylester (III)

25



zu Verbindungen der Formel (IV)



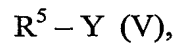
5 in welcher

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt

10

und dann mit Verbindungen der Formel (V)



in welcher

15

$R^5$  die oben angegebene Bedeutung hat und Y für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom oder Jod steht,

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

20

in welcher

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben und  $R^6$  für einen Rest  $-C(O)-O-C_2H_5$  steht,

25



und gegebenenfalls anschließend mit Verbindungen der Formel (VI)



5 in welchen  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung hat,

zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt,

in welcher

10

$R^6$  für einen Rest  $-C(O)-O-R^8$  steht und  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,

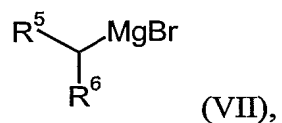
oder

15

[B] Verbindungen der Formel (II)

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Katalysators mit Grignard-  
verbindungen der Formel (VII)

20



in welcher

$R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

25

zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt,

in welcher

- 16 -

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben und  $R^4$  für Wasserstoff steht,

und gegebenenfalls anschließend mit Verbindungen der Formel (VIII)

5



in welcher

$R^4$  die oben angegebene Bedeutung und  $Y'$  die Bedeutung von  $Y$  hat,

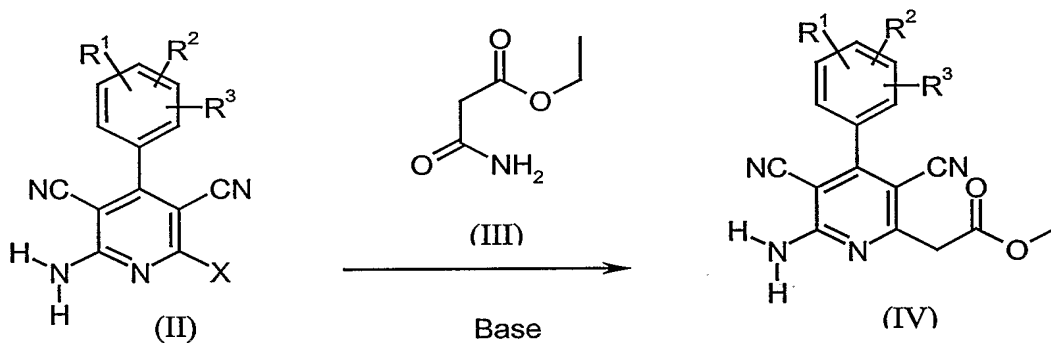
10

umsetzt.

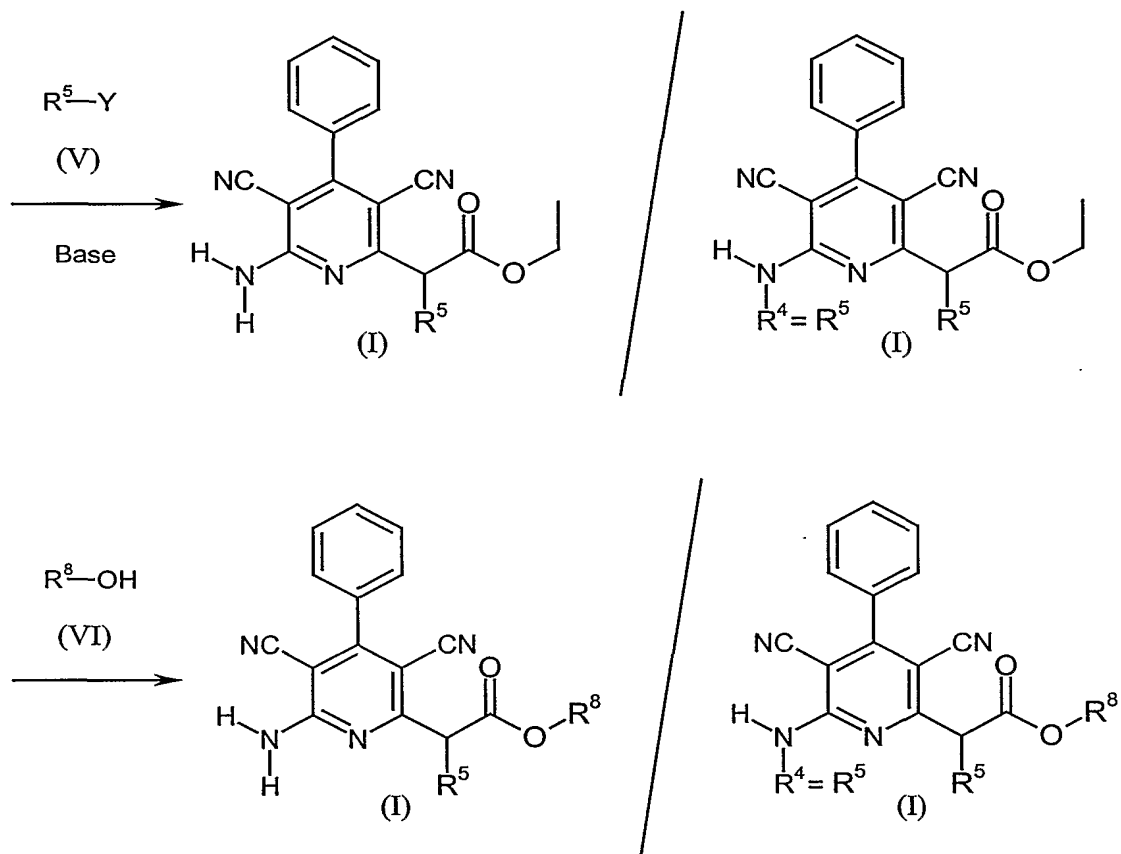
Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

15

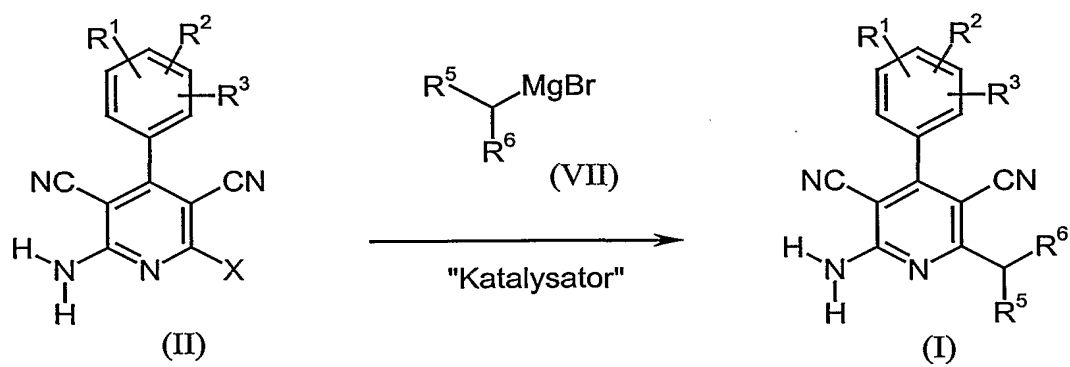
[A]

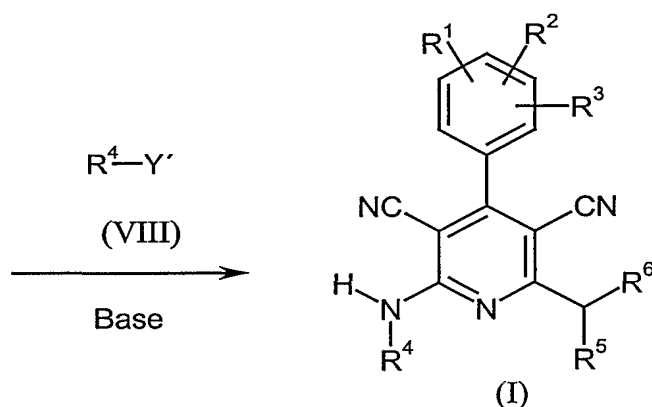


- 17 -



[B]





Für den ersten Verfahrensschritt [A]: (II) + (III) → (IV) eignen sich als Lösungsmittel organische Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol und Isopropanol, Ketone wie Aceton und Methylethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether und Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin oder Dimethylsulfoxid (DMSO). Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist DMF.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Kalium-tert.-butylat, Natriumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithiumbis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyl-lithium, oder auch das Natrium- oder Kaliumsalz der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel (VI) selbst. Bevorzugt sind Kalium-tert.-butylat und Kaliumcarbonat.

Die Base kann hierbei in einem Verhältnis von 1 bis 10 mol, bevorzugt in einem Verhältnis von 1 bis 5 mol, insbesondere in einem Verhältnis von 1 bis 4 mol Base zu 1 mol der Verbindung (II) eingesetzt werden.

- 5 Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +150°C, bevorzugt im Bereich von +20°C bis +80°C, insbesondere bei +20°C bis +60°C.

- 10 Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden, z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 15 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen mit einem Überschuss an Verbindung (III), bevorzugt in einem Verhältnis von 1,5 bis 8 mol der Verbindung (III) zu 1 mol der Verbindung (II).

- 20 Im zweiten Verfahrensschritt [A]: (IV) + (V) → (I) kann unter den Reaktionsbedingungen gegebenenfalls ein Produktgemisch entstehen, wobei neben dem Kohlenstoffatom in  $\alpha$ -Position zur Esterfunktion auch das Stickstoffatom der Aminopyridineinheit alkyliert wird. Auf diese Weise werden Verbindungen der Formel (I) erhalten, in welcher der Substituent  $R^4$  entweder für Wasserstoff steht oder die Bedeutung von  $R^5$  hat. Die verschiedenen Produkte können chromatographisch getrennt werden.

- 25 Als Lösungsmittel für diese Reaktion eignen sich organische Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Ketone wie Aceton und Methylethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan,  
30 chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin oder

Dimethylsulfoxid (DMSO). Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist DMF.

5 Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali-carbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogen-carbonat, Kalium-tert.-butylat, Natriumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindun-  
10 gen wie Butyllithium oder Phenyl-lithium, Amine wie Triethylamin oder Pyridin, oder auch das Natrium- oder Kaliumsalz der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel (IV) selbst. Bevorzugt sind Kalium-tert.-butylat und Kaliumcarbonat.

Die Base kann hierbei in einem Verhältnis von 1 bis 10 mol, bevorzugt in einem Verhältnis von 1 bis 5 mol, insbesondere in einem Verhältnis von 1 bis 4 mol Base  
15 zu 1 mol der Verbindung (IV) eingesetzt werden.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +120°C, bevorzugt im Bereich von +20°C bis +100°C, insbesondere bei +20°C bis +80°C.

20

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden, z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normal-druck.

25 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen mit einer äquivalenten Menge oder mit einem Überschuss an Verbindung (V), bevorzugt in einem Verhältnis von 1 bis 5 mol der Verbindung (V) zu 1 mol der Verbindung (IV).

30 Für den gegebenenfalls erfolgenden dritten Verfahrensschritt [A]: (I) + (VI) → (I) eignen sich als Lösungsmittel organische Lösungsmittel, die unter den Reaktions-

bedingungen inert sind. Bevorzugt wird in einem Überschuss an Alkohol (VI) als Lösungsmittel gearbeitet.

5 Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $+120^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt im Bereich von  $+20^{\circ}\text{C}$  bis  $+100^{\circ}\text{C}$ , insbesondere bei  $+30^{\circ}\text{C}$  bis  $+80^{\circ}\text{C}$ .

10 Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden, z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen mit einem großen Überschuss an Verbindung (VI), die gleichzeitig als Lösungsmittel der Reaktion dient.

15 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in Gegenwart eines basischen Katalysators. Als basische Katalysatoren eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Kalium-tert.-butylat, Natriumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyl-lithium, Amine wie Triethylamin oder Pyridin, oder auch das Natrium- oder Kaliumsalz der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel (VI) selbst. Weiterhin eignen sich als basische Katalysatoren  
20 basische Reduktionsmittel wie z.B. Natriumborhydrid oder Kaliumborhydrid. Bevorzugt sind Natriumborhydrid, Kalium-tert.-butylat und Kaliumcarbonat.  
25

Für den ersten Verfahrensschritt [B]: (II) + (VII)  $\rightarrow$  (I) eignen sich als Lösungsmittel organische Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören acyclische und cyclische Ether wie Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan oder  
30 Tetrahydrofuran, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlor-

ethan oder andere Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylsulfoxid (DMSO). Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Diethylether oder Tetrahydrofuran.

- 5 Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $+120^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt im Bereich von  $+20^{\circ}\text{C}$  bis  $+60^{\circ}\text{C}$ , insbesondere bei  $+40^{\circ}\text{C}$  bis  $+60^{\circ}\text{C}$ .

- 10 Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden, z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 15 Als Katalysator können Nickel(II)-Komplexe wie z.B. 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan-dichlornickel(II) oder Bis(triphenylphosphin)dichlornickel(II) verwendet werden (siehe Chemistry Letters 1447-1450 (1979) ). Der Katalysator wird in einem Verhältnis von 0,001 bis 0,1 mol, bevorzugt in einem Verhältnis von 0,03 bis 0,1 mol Katalysator zu 1 mol der Verbindung (II) eingesetzt.

- 20 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen mit einer äquivalenten Menge oder mit einem Überschuß an Verbindung (VII), bevorzugt in einem Verhältnis von 2 bis 8 mol der Verbindung (VII), besonders bevorzugt in einem Verhältnis von 2 bis 4 mol der Verbindung (VII) zu 1 mol der Verbindung (II).

- 25 Für den gegebenenfalls erfolgenden zweiten Verfahrensschritt [B]:  $(\text{I}) + (\text{VIII}) \rightarrow (\text{I})$  eignen sich als Lösungsmittel organische Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Ketone wie Aceton und Methylethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäure-butylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan oder andere
- 30 Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin oder Dimethylsulfoxid



(DMSO). Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist DMF.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu  
5 gehören Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali-  
carbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogen-  
carbonat, Kalium-tert.-butylat, Natriumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium-  
bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindun-  
gen wie Butyllithium oder Phenyl-lithium, Amine wie Triethylamin oder Pyridin,  
10 oder auch das Natrium- oder Kaliumsalz der jeweiligen Verbindung der allgemeinen  
Formel (IV) selbst. Bevorzugt sind Kalium-tert.-butylat und Kaliumcarbonat.

Die Base kann hierbei in einem Verhältnis von 1 bis 10 mol, bevorzugt in einem  
Verhältnis von 1 bis 5 mol, insbesondere in einem Verhältnis von 1 bis 4 mol Base  
15 zu 1 mol der Verbindung (I) eingesetzt werden.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis  
+120°C, bevorzugt im Bereich von +20°C bis +100°C, insbesondere bei +20°C bis  
+80°C.

20 Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt  
werden, z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normal-  
druck.

25 Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen mit einer äquivalenten Menge oder mit einem  
Überschuss an Verbindung (VIII), bevorzugt in einem Verhältnis von 1 bis 5 Mol der  
Verbindung (VIII) zu 1 mol der Verbindung (I).

30 Die Verbindungen der Formel (II) sind dem Fachmann bekannt oder können in  
Analogie zu literaturbekannten Methoden hergestellt werden [siehe beispielsweise  
J.M. Quintela, J.L. Soto, *Anales de Quimica* 79, 368-372 (1983)].

Die Verbindungen der Formel (III), (V), (VI) und (VIII) sind kommerziell erhältlich, dem Fachmann bekannt oder nach literaturüblichen Methoden herstellbar.

5 Die Verbindungen der Formel (VII) sind dem Fachmann bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Methoden hergestellt werden [siehe beispielsweise Organikum, 18. ber. Ausg., Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1990, Seite 499].

10 Überraschenderweise zeigen die Verbindungen der Formel (I) ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

15 Die Verbindungen der Formel (I) sind zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer ganzen Reihe von Erkrankungen geeignet, so beispielsweise insbesondere von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen).

20 Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems bzw. kardiovaskulären Erkrankungen beispielsweise insbesondere die folgenden Erkrankungen zu verstehen: Koronare Herzkrankheit, Hypertonie (Bluthochdruck), Restenose wie z.B. Restenose nach Ballondilatation von peripheren Blutgefäßen, Arteriosklerose, Tachykardien, Arrhythmien, periphere und kardiale Gefäß-erkrankungen, stabile und instabile Angina pectoris und Vorhofflimmern.

25 Weiterhin eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch zur Reduktion des von einem Infarkt betroffenen Myokardbereichs.

30 Des weiteren eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag und transitorischen ischämischen Attacken.

Schließlich kommen die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Diabetes, insbesondere Diabetes mellitus, in Betracht.

5

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Substanzen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Substanzen der Formel (I).

15

Die pharmazeutische Wirksamkeit der zuvor genannten Verbindungen der Formel (I) lässt sich insbesondere durch ihre Wirkung als selektive Liganden an A1-Adenosinrezeptoren erklären.

20

Als "selektiv" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Adenosinrezeptor-Liganden bezeichnet, bei denen einerseits eine deutliche Wirkung an einem oder mehreren Adenosin-Rezeptor-Subtypen und andererseits keine oder eine deutlich schwächere Wirkung an einem oder mehreren anderen Adenosinrezeptor-Subtypen zu beobachten ist, wobei bezüglich der Testmethoden für die Wirk-Selektivität Bezug genommen wird auf die im Abschnitt A. II. beschriebenen Testmethoden.

25

Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) ist, dass sie gegenüber Adenosinrezeptor-Liganden des Standes der Technik selektiver wirken.

30

Die Rezeptorselektivität kann bestimmt werden durch die biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP in den transfizierten Zellen, die spezifisch nur einen Subtyp der Adenosinrezeptoren exprimieren. Im Falle von A1-Agonisten

(Kopplung bevorzugt über Gi-Proteine) wird dabei eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehaltes festgestellt, unter Bedingungen bei denen die intrazelluläre cAMP Konzentration durch Stimulation der Adenylatzyklase deutlich erhöht würde. Im Falle von A1-Antagonisten wird dagegen ein Anstieg des intrazellulären cAMP-Gehaltes nach vergleichbarer Vorstimulation der Adenylatzyklase plus Stimulation mit Adenosin oder Adenosin ähnlichen Substanzen beobachtet.

So eignen sich Verbindungen der Formel (I), die selektiv an Adenosin-A1-Rezeptoren binden, bevorzugt zur Myokard-Protektion und zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Tachykardien, Vorhof-Arrhythmien, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, akutem Nierenversagen, Diabetes, Schmerzzuständen sowie zur Wundheilung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung der Formel (I), vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Für die Applikation der Verbindungen der Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, rektal, lokal, wie z.B. bei Implantaten oder Stents, oder äußerlich wie z.B. transdermal. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanen Depot. Besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im Allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5

bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

- 5 Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.
- 10 Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchezucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und
- 15 Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

- Im Falle der oralen Applikation können Tabletten auch allgemein übliche Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin
- 20 mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

- Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,1 bis etwa 10 000 µg/kg, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 1 000 µg/kg, insbesondere etwa 1 µg/kg bis etwa 100 µg/kg Körpergewicht, zur
- 25 Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 0,1 bis etwa 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,5 bis etwa 5 mg/kg, insbesondere etwa 1 bis etwa 4 mg/kg Körpergewicht.

- In Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten
- 30 gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu

welchem die Applikation erfolgt, kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen.

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht, die die  
5 Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.

**A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit****I. Nachweis der kardiovaskulären Wirkung**

5      Langendorff-Herz der Ratte:

Narkotisierten Ratten wird nach Eröffnung des Brustkorbes das Herz entnommen und in eine konventionelle Langendorff-Apparatur eingeführt. Die Koronararterien werden volumenkonstant (10 ml/min) perfundiert und der dabei auftretende  
10      Perfusionsdruck wird über einen entsprechenden Druckaufnehmer registriert. Eine Abnahme des Perfusionsdrucks in dieser Anordnung entspricht einer Relaxation der Koronararterien. Gleichzeitig wird über einen in die linke Herzkammer eingeführten Ballon und einen weiteren Druckaufnehmer der Druck gemessen, der vom Herzen während jeder Kontraktion entwickelt wird. Die Frequenz des isoliert schlagenden  
15      Herzens wird rechnerisch aus der Anzahl der Kontraktionen pro Zeiteinheit ermittelt.

**II. Nachweis der Rezeptorselektivität**

a)      Adenosin-A1-, A2a-, A2b- und A3-Rezeptorselektivität  
20

Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b und A3 transfiziert. Die Bindung der Substanzen an die A2a- oder A2b-Rezeptorsubtypen wird bestimmt durch Messung des intrazellulären cAMP-Gehaltes in diesen Zellen mit einem kon-  
25      ventionellen radioimmunologischen Assay (cAMP-RIA).

Im Falle der Wirkung der Substanzen als Agonisten kommt es als Ausdruck der Bindung der Substanzen zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP-Gehaltes. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten die Adenosin-analoge Verbindung  
30      NECA (5-N-Ethylcarboxamido-adenosin), die nicht selektiv, aber mit hoher Affinität an alle Adenosin-Rezeptor-Subtypen bindet und eine agonistische Wirkung besitzt

(Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9).

5

Die Adenosin-Rezeptoren A1 und A3 sind an ein Gi-Protein gekoppelt, d.h. eine Stimulation dieser Rezeptoren führt zu einer Inhibition der Adenylatcyclase und somit zu einer Senkung des intrazellulären cAMP-Spiegels. Zur Identifizierung von A1/A3-Rezeptor-Agonisten wird die Adenylatcyclase mit Forskolin stimuliert. Eine  
10 zusätzliche Stimulation der A1/A3-Rezeptoren hemmt jedoch die Adenylatcyclase, so dass A1/A3-Rezeptor-Agonisten über einen vergleichsweise geringen Gehalt der Zelle an cAMP detektiert werden können.

Für den Nachweis einer antagonistischen Wirkung an Adenosin-Rezeptoren werden  
15 die mit dem entsprechenden Rezeptor transfizierten, rekombinanten Zellen mit NECA vorstimuliert und die Wirkung der Substanzen auf eine Reduktion des intrazellulären cAMP-Gehalts durch diese Vorstimulation untersucht. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten XAC (xanthine amine congener), die nicht selektiv, aber mit hoher Affinität an alle Adenosinrezeptor-Subtypen bindet und eine  
20 antagonistische Wirkung besitzt (Müller, C.E., Stein, B., Adenosine receptor antagonists: structures and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996), 501-530).

#### **b) Adenosin-A1-, A2a-, A2b- Rezeptorselektivität**

25

Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b transfiziert. Die Adenosin A1 Rezeptoren sind über G<sub>i</sub>-Proteine und die Adenosin A2a und A2b Rezeptoren über G<sub>s</sub>-Proteine an die Adenylatcyclase gekoppelt. Entsprechend wird die cAMP-  
30 Bildung in der Zelle inhibiert bzw. stimuliert. Über einen cAMP-abhängigen Promotor wird danach die Expression der Luziferase moduliert. Der Luciferase-Test wird



mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf einem Robotersystem optimiert durch Variation mehrerer Testparameter, wie z.B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration, Medium-Zusammensetzung. Zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum Roboter-gestützten Substanztest-Screening wird das folgende Testprotokoll verwendet:

Die Stammkulturen wird in DMEM/F12 Medium mit 10 % FCS (fötales Kälberserum) bei 37°C unter 5 % CO<sub>2</sub> gezüchtet und jeweils nach 2-3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen werden von 1000 bis 3000 Zellen pro Napf in 384-well Platten ausgesät und ca. 48 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wird das Medium durch eine physiologische Kochsalzlösung (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O, 5 mM NaHCO<sub>3</sub>, pH 7,4) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen werden 3 mal 1:10 mit dieser physiologischen Kochsalzlösung verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5 %) So erhält man Substanzendkonzentrationen von beispielsweise 5 µM bis 5 nM. 10 Minuten später wird Forskolin zu den A1 Zellen zugegeben und anschließend werden alle Kulturen für 4 Stunden bei 37°C inkubiert. Danach wird zu den Testkulturen 35 µl Lösung, bestehend zu 50 % aus Lysereagenz (30 mM di-Natriumhydrogenphosphat, 10 % Glycerin, 3 % TritonX100, 25 mM TrisHCl, 2 mM Dithiotreitol (DTT), pH 7,8) und zu 50% aus Luciferase Substrat Lösung (2,5 mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM MgSO<sub>4</sub>, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, ca. 1 Minute geschüttelt und die Luciferase-Aktivität mit einem Kamerasystem gemessen.

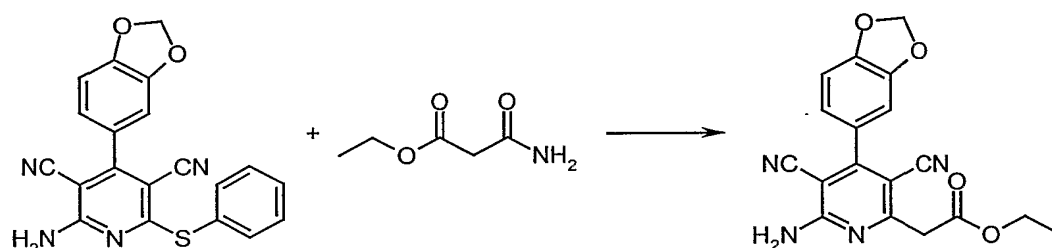
**B. Ausführungsbeispiele**

Verwendete Abkürzungen:

Äq.	Äquivalente
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	<u>der Theorie</u>
HPLC	<u>Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie</u>
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RP	reversed phase
THF	Tetrahydrofuran
i. V.	im Vakuum

**Beispiel 1****2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-propionsäure-ethylester**

5

**Stufe 1****[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-essigsäureethylester**

10

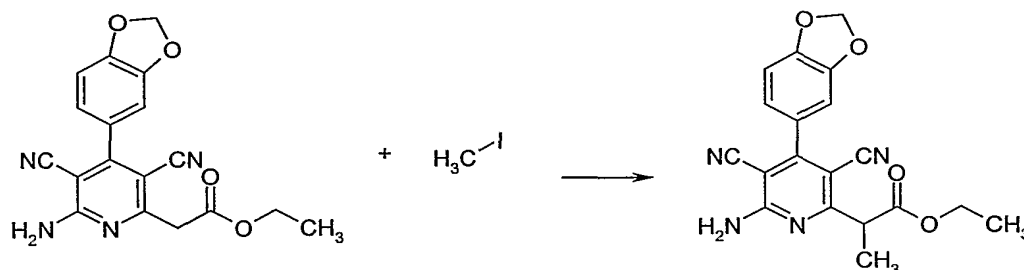
2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(phenylsulfanyl)-3,5-dicyano-pyridin (5,00 g, 13,43 mmol) [Herstellung analog zu J.M. Quintela, J.L. Soto, Anales de Quimica 79, 368-372 (1983)] wird mit Malonsäureamidethylester (4,23 g, 23,22 mmol) in absolutem DMF (30 ml) unter Argonatmosphäre vorgelegt. Nach Zugabe von Kalium-tert-butylat (3,01 g, 26,85 mmol) wird die Lösung für 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird in Wasser (300 ml) gegeben. Dann wird dreimal mit Essigsäureethylester (je 300 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und auf ca. 100 ml eingengt. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt.

20 Ausbeute: 3,5 g (74 % d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.20 (t, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 6.16 (s, 2H), 7.01 – 7.17 (m, 3H), 8.00 (bs, 2H).

ESI (positiv) ber. 350,33 gef. 351,166

25

Stufe 2**2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-propionsäure-ethylester**

5

[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-essigsäureethylester (Stufe 1) (2,00 g, 5,71 mmol) wird in 40 ml DMF vorgelegt. Es wird Natriumhydrid (0,37 g, 9,19 mmol) zugegeben und für 45 Minuten gerührt. Anschließend wird

10 Methyliodid (0,40 ml, 6,39 mmol) zugegeben, wobei sich die gelbe Reaktionslösung orange färbt. Nach fünf Stunden werden weitere 0,2 ml Methyliodid zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird in Wasser (50 ml) gegeben, wobei eine Emulsion entsteht. Es wird dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert

15 und einrotiert. Das Gemisch wird mittels RP-HPLC mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten chromatographiert. Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 0,58 g (28 % d.Th.)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.15 (t, 3H), 1.44 (d, 3H), 4.05 – 4.16 (m, 3H),

20 6.16 (s, 2H), 7.02 – 7.19 (m, 3H), 7.93 (bs, 2H).

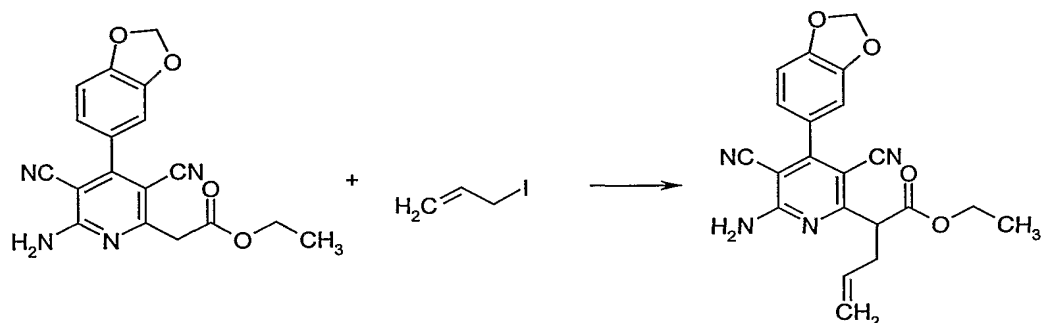
ESI (positiv) ber. 364,36 gef. 364,997

Die entsprechenden Ethyl- bzw. Allyl-substituierten Verbindungen aus Beispiel 2 und 3 werden analog hergestellt:

25

**Beispiel 2****2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-pent-4-ensäure-ethylester**

5



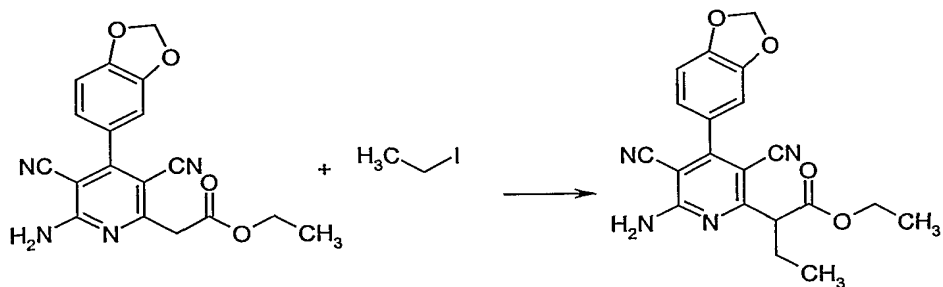
1 Äq. Allylbromid, 1.1 Äq. Natriumhydrid

Ausbeute: 71 % d.Th.

10 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.11 – 1.18 (t, 3H), 2.59 – 2.84 (m, 2H), 4.06 – 4.16 (m, 3H), 5.00 – 5.09 (m, 2H), 5.72 – 5.85 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 7.00 – 7.18 (m, 3H), 8.00 (bs, 2H).

ESI (positiv) ber. 390,4 gef. [M+H] 391,1

15

**Beispiel 3****2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-buttersäure-ethylester**

20

- 36 -

1,12 Äq. Ethyliodid, 1,61 Äq. Natriumhydrid.

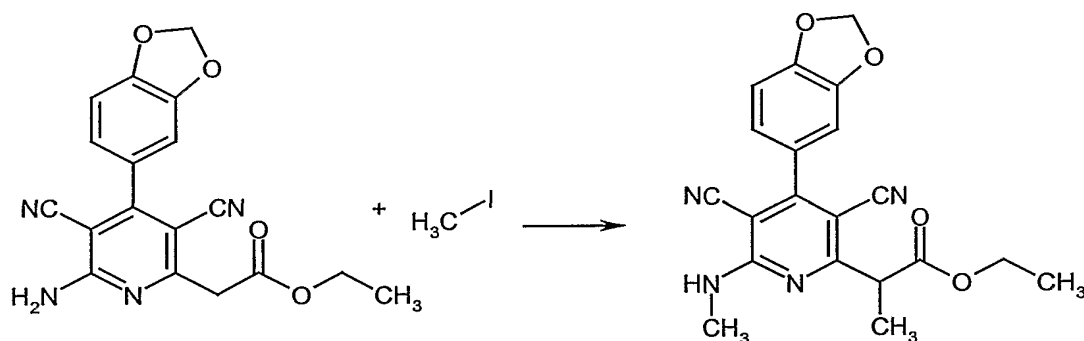
Ausbeute: 37 % d.Th.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0.88 (t, 2H), 1.81 – 2.15 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.92 – 3.99 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 7.02 – 7.20 (m, 3H), 7.98 (bs, 2H).

5 ESI (positiv) ber. 364,36 gef. 364,978

#### Beispiel 4

10 2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-6-methylamino-2-pyridinyl]-propion-  
säureethylester



15 Die Verbindung entsteht bei der Umsetzung nach Beispiel 1, Stufe 2 und wird aus dem Rohgemisch heraus isoliert, indem das Gemisch mittels RP-HPLC mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten chromatographiert wird. Das Produkt fällt als farb-  
loser Feststoff an.

Ausbeute: 1,1 g (51 % d.Th.).

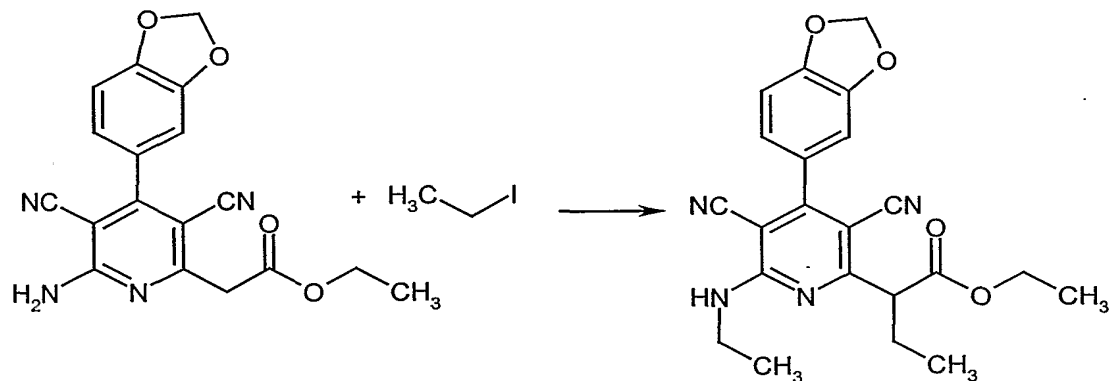
ESI (positiv) ber. 378,39 gef. 378,3

20

**Beispiel 5**

**2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-6-ethylamino-2-pyridinyl]-buttersäure-ethylester**

5



10

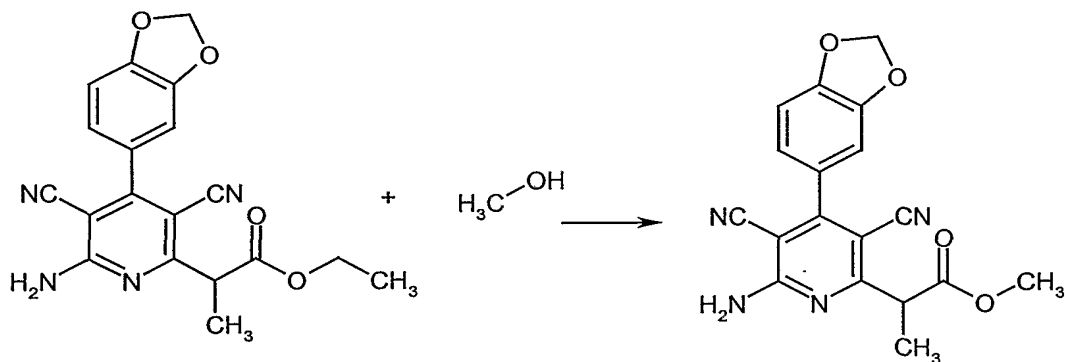
Die Verbindung entsteht bei der Umsetzung nach Beispiel 4 und wird aus dem Rohgemisch heraus isoliert, indem das Gemisch mittels RP-HPLC mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten chromatographiert wird.

Ausbeute: 13 % d.Th.

ESI (positiv) ber. 392,413 gef.  $[\text{M}+\text{H}]$  393,2

**Beispiel 6****2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-propionsäuremethylester**

5



2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-propionsäureethyl-  
 ester (aus Beispiel 1) (50 mg, 0,137 mmol) wird in Methanol (2 ml) mit einer  
 10 katalytischen Menge Natriumborhydrid für 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Es  
 werden 1N Salzsäure und gesättigte Kochsalzlösung zugegeben. Die wässrige Phasen  
 werden zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen  
 über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt.  
 Die Isolierung des Produkts erfolgt mittels RP-HPLC (Kromasilsäule 250 \* 20 mm,  
 15 C18, 10 µm; Acetonitril/Wasser-Gradient: 3 Minuten 10 %, dann innerhalb 30  
 Minuten auf 80 %, Flussrate: 25 ml\*min<sup>-1</sup>).  
 Ausbeute: 24 mg (50 % d.Th.).

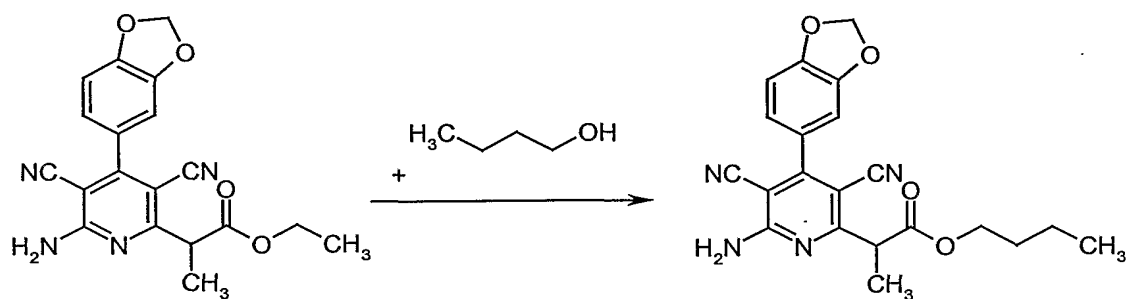
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.45 (d, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.16 (q, 1H), 6.16 (s,  
 20 2H), 7.07 – 7.20 (m, 3H), 7.98 (bs, 2H).  
 ESI (positiv) ber. 350,33 gef. [M+H] 351,139

Die im Folgenden beschriebenen Beispielverbindungen 7 bis 9 werden analog zu  
 Beispiel 6 hergestellt, wobei Methanol gegen den entsprechenden Alkohol als  
 25 Lösungsmittel ausgetauscht wird:



**Beispiel 7**

5      **2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-propionsäure-**  
**butylester**



Ausbeute: 47 % d.Th.

10

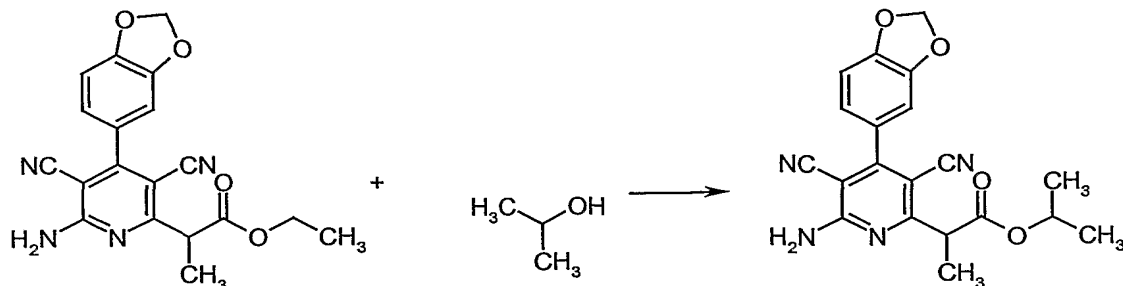
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.42 (d, 3H), 1.52 – 1.77 (m, 2H), 1.88 – 2.05 (m, 2H), 2.20 – 2.30 (m, 2H), 4.11 (q, 1H), 4.87 – 4.97 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 7.03 – 7.19 (m, 3H), 7.97 (bs, 2H).

ESI (positiv) ber. 390,4 gef. [M+H] 391,284

15

**Beispiel 8**

20      **2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-propionsäure-**  
**isopropylester**

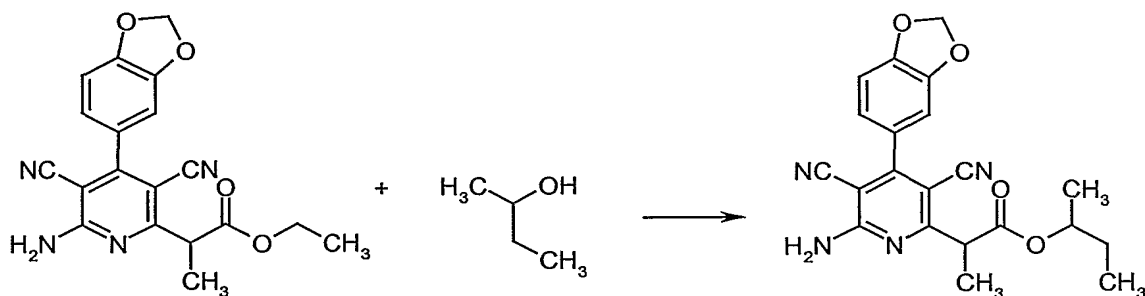


Ausbeute: 21 % d.Th.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.16 (dd, 6H), 1.42 (d, 3H), 4.08 (q, 1H), 4.92 –  
 5 4.96 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 7.02 – 7.18 (m, 3H), 7.95 (bs, 2H).  
 ESI (positiv) ber. 378,39 gef. [M+H] 379,26

### Beispiel 9

10 **2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-6-methylamino-2-pyridinyl]-propion-  
 säureisobutylester**

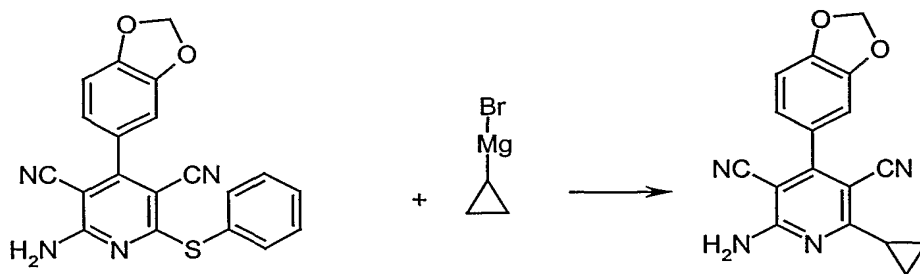


15 Ausbeute: 20 % d.Th.  
 ESI (positiv) ber. 392,41 gef. 392

### Beispiel 10

20 **2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-cyclopropyl-3,5-dicyano-pyridin**

- 41 -



- Unter Argonatmosphäre wird 2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(phenylsulfanyl)-3,5-dicyano-pyridin [Herstellung analog zu J.M. Quintela, J.L. Soto, *Anales de Quimica* 79, 368-372 (1983)] (100 mg, 0,27 mmol) in absolutem THF (3 ml) gelöst.
- 5 Es wird 1,3-Bis(diphenylphosphino)-propan-dichlornickel(II) (4,4 mg, 0,008 mmol) zugegeben, wobei sich die Lösung rosa färbt. Beim langsamen Zutropfen des Cyclopropylmagnesiumbromids (1M Lösung in THF; 0,644 ml, 0,644 mmol) ist ein deutlicher Farbumschlag zu braunrot zu erkennen. Die Lösung wird für 3 Stunden auf 50°C erhitzt. Schon nach ca. 5 Minuten wird die Lösung grün. Es wird 1N Salz-
- 10 säure (1 ml) zugegeben und anschließend mit Diethylether verdünnt. Festes Natriumcarbonat sowie Wasser werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Die Mischung wird mittels Kieselgelsäulenchromatographie (Toluol:Ethylacetat = 2:1) getrennt.
- 15 Ausbeute: 15 mg (18 % d.Th.)

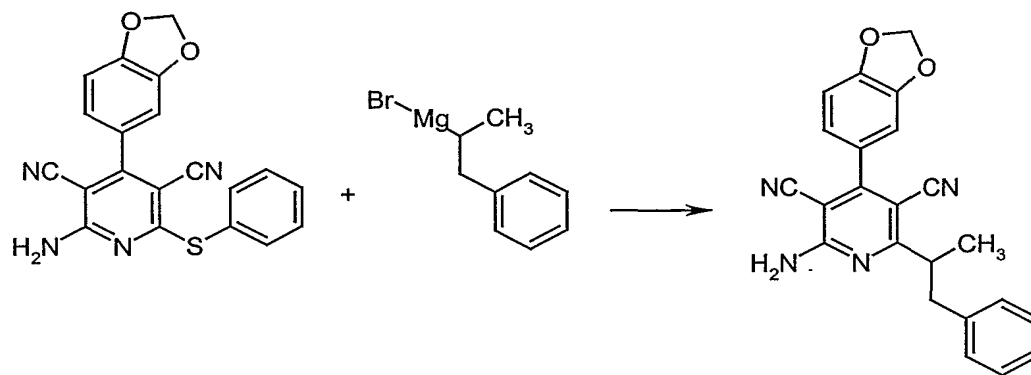
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.07 – 1.17 (m, 4H), 2.18 – 2.50 (m, 1H), 6.15 (s, 2H), 7.01 – 7.16 (m, 3H), 7.71 (bs, 2H).  
ESI (positiv) ber. 304,31 gef.  $[\text{M}+\text{H}]$  305,2

20

Die im Folgenden beschriebenen Beispielverbindungen 11 und 12 werden analog zu Beispiel 10 hergestellt:

**Beispiel 11****2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-6-(1-methyl-2-phenylethyl)-pyridin**

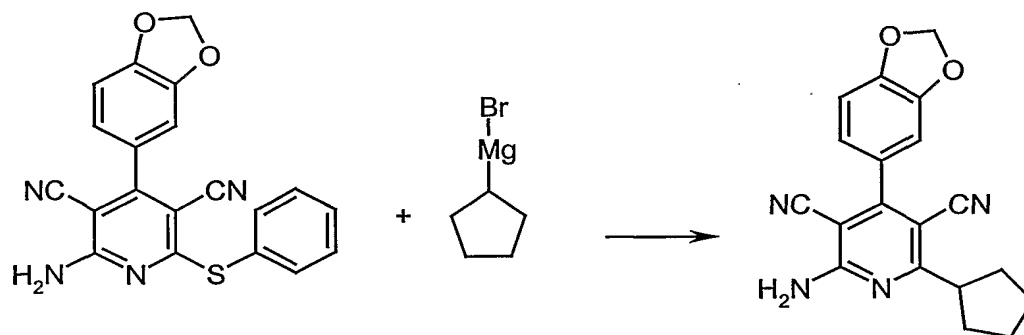
5



Ausbeute: 43 % d.Th.

ESI (positiv) ber. 382,421 gef. [M+H] 383

10

**Beispiel 12****2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(cyclopentyl)-3,5-dicyano-pyridin**

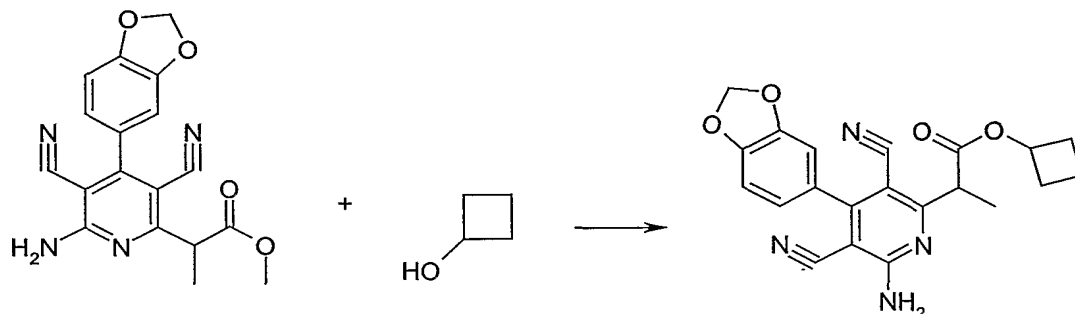
15

Ausbeute: 27 % d.Th.

ESI (positiv) ber. 332,361 gef. [M+H] 333,1

**Beispiel 13****2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-propionsäure-cyclobutylester**

5



2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-propionsäuremethylester (aus Beispiel 6) (100 mg, 0,29 mmol) wird in Cyclobutanol (5 ml) mit einer  
 10 katalytischen Menge Natriumhydrid für 2,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Isolierung des Produkts erfolgt mittels RP-HPLC (Kromasilsäule 250 \* 20 mm, C18, 10 µm; Acetonitril/Wasser-Gradient: 3 Minuten 10 %, dann innerhalb 30 Minuten auf 80 %, Flussrate: 25 ml\*min<sup>-1</sup>).

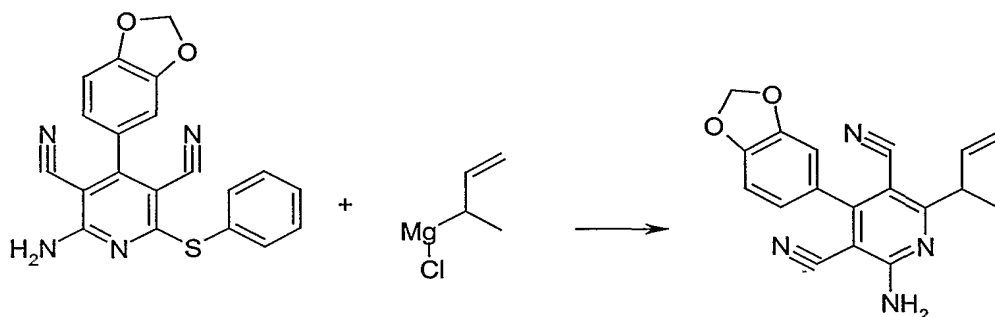
Ausbeute: 52 mg (46 % d.Th.).

15 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.45 (d, 3H), 1.5 - 1.8 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 4.15 (q, 1H), 4.9 (q, 1H), 6.15 (s, 2H), 7.05 - 7.20 (m, 3H), 7.9 (bs, 2H).

ESI (positiv) ber. 390 gef. [M+H] 391

**Beispiel 14****2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(1-methyl-2-propenyl)-3,5-pyridindicarbonylnitril**

5



Herstellung analog zu Beispiel 10.

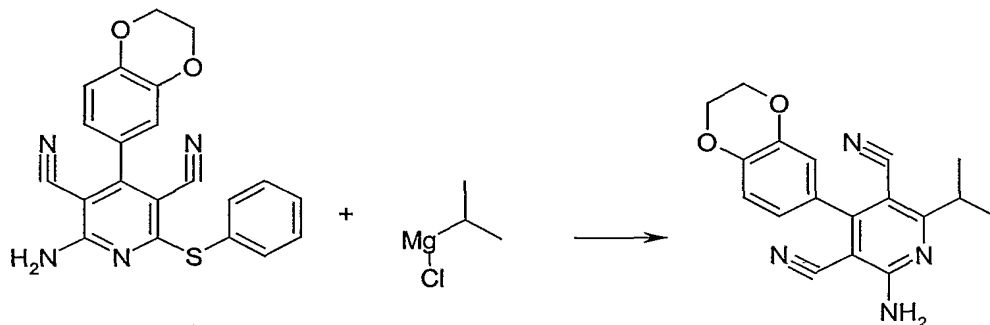
10

Ausbeute: 74.6 mg (29 % d.Th.).

 $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  = 1.4 (d, 3H), 3.9 (q, 1H), 5.1 (m, 2H), 6.0 (m, 1H), 6.15 (s, 2H), 7.0 – 7.20 (m, 3H), 7.9 (bs, 2H).ESI (positiv) ber. 318 gef.  $[\text{M}+\text{H}]$  319

**Beispiel 15****2-Amino-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-6-isopropyl-3,5-pyridindicarbonitril**

5



Herstellung analog zu Beispiel 10.

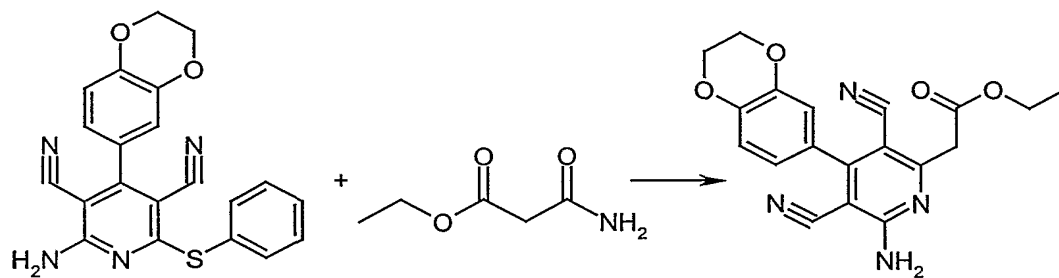
10 Ausbeute: 64 mg (25 % d.Th.).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.25 (d, 6H), 4.0 (q, 1H), 4.35 (s, 4H), 7.0 (m, 3H), 7.8 (bs, 2H).

ESI (positiv) ber. 320 gef.  $[\text{M}+\text{H}]$  32115 **Beispiel 4****Stufe 1****[6-Amino-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-essigsäureethylester**

20

- 46 -

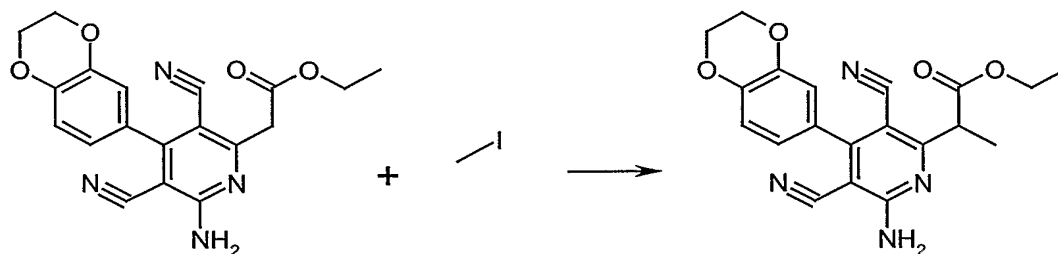


Herstellung analog zu Beispiel 1, Stufe 1.

- 5 Ausbeute: 462 mg (49 % d.Th.).  
ESI (positiv) ber. 364 gef. [M+H] 365

#### Stufe 2

- 10 **2-[6-Amino-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-propionsäureethylester**



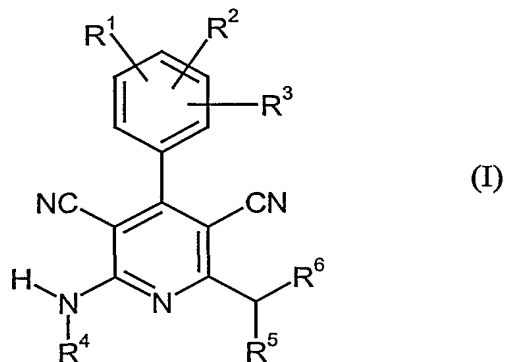
Herstellung analog zu Beispiel 1, Stufe 2.

- 15 Ausbeute: 258 mg (56 % d.Th.).  
 $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.15 (tr, 3H), 1.45 (d, 6H), 4.05 (q, 1H), 4.15 (q, 2H), 4.35 (s, 4H), 7.0 (m, 3H), 7.9 (bs, 2H).  
ESI (positiv) ber. 378 gef. [M+H] 379



**Patentansprüche**

## 1. Verbindungen der Formel (I)



worin

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das bis zu dreifach durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkynyl, Halogen oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryloxy substituiert sein kann, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, das bis zu dreifach durch Halogen, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino substituiert sein kann, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, das durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryloxy, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyloxy, Amino oder Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino substituiert sein kann, Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano oder -NH-C(O)-  $R^7$  bedeuten,

worin

$R^7$  (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl,

das bis zu dreifach durch, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

5

oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bilden, der durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Oxo substituiert sein kann,

10

R<sup>4</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, 5- oder 6-gliedriges gesättigtes oder partiell ungesättigtes Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, das durch Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,

15

20

R<sup>5</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, die ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein können, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder Hydroxy substituiert sein können, oder (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl bedeutet,

25

30

- 5                     $R^6$          $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das durch Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl,  $(C_2-C_4)$ -Alkenyl,  $-CO-O-R^8$ ,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Amino, Mono- oder Di- $(C_1-C_4)$ -alkylamino, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder Hydroxy substituiert sein können,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl oder  $-CO-O-R^8$  bedeutet, worin
- 10                     $R^8$         Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das durch Hydroxy oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy substituiert sein kann,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl oder  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Carboxyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di- $(C_1-C_4)$ -alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,
- 15                    oder
- 20                     $R^5$  und  $R^6$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Ring bilden, der ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy substituiert sein kann,
- 25                    und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

2.        Verbindungen nach Anspruch 1
- 30        worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander, Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, das durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyloxy oder Cyclopropyl substituiert sein kann, Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor, Nitro oder -NH-C(O)-CH<sub>3</sub> bedeuten

5

oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- stehen,

10

R<sup>3</sup> Wasserstoff bedeutet,

R<sup>4</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder Cyclopropyl substituiert sein kann, oder Cyclopropyl bedeutet,

15

R<sup>5</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, das seinerseits durch Fluor, Trifluormethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann, Pyridyl, Furyl oder Thienyl substituiert sein kann, oder (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl bedeutet

20

und

R<sup>6</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl bedeutet

25

oder

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3 bis 7 gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Ring bilden, der ein Heteroatom aus der Reihe N, O oder S im Ring enthalten kann

30

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2

5 worin

10  $R^1$  Wasserstoff, Chlor, Nitro, Methyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, wobei die Alkoxyreste ihrerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, -O-C(O)-CH<sub>3</sub> oder Cyclopropyl substituiert sein können, oder -NH-C(O)-CH<sub>3</sub> bedeutet,

$R^2$  Wasserstoff bedeutet

15 oder

$R^1$  und  $R^2$  an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe -O-CH<sub>2</sub>-O- stehen,

20  $R^3$  Wasserstoff bedeutet,

25  $R^4$  Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, wobei die Alkylreste ihrerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder Cyclopropyl substituiert sein können, oder Cyclopropyl bedeutet,

30  $R^5$  Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, wobei die Alkylreste ihrerseits ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Cyclopropyl, Phenyl, das seinerseits durch Fluor, Trifluormethyl oder Methoxy substituiert sein kann, Pyridyl, Furyl oder Thienyl substituiert sein können, Ethenyl, Propenyl oder Butenyl bedeutet

und

$R^6$  Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Methoxycarbonyl,  
 5 Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, n-Butoxy-  
 carbonyl oder Isobutoxycarbonyl bedeutet

oder

10  $R^5$  und  $R^6$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind,  
 einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl, Cyclopentyl- oder Cyclohexylring  
 bilden

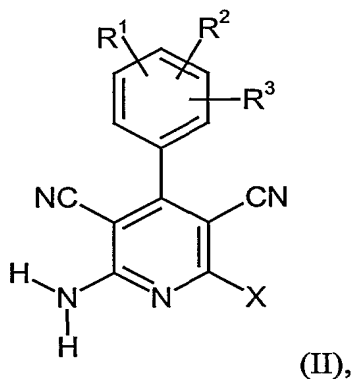
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

15

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch  
 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

[A] Verbindungen der Formel (II)

20



in welcher

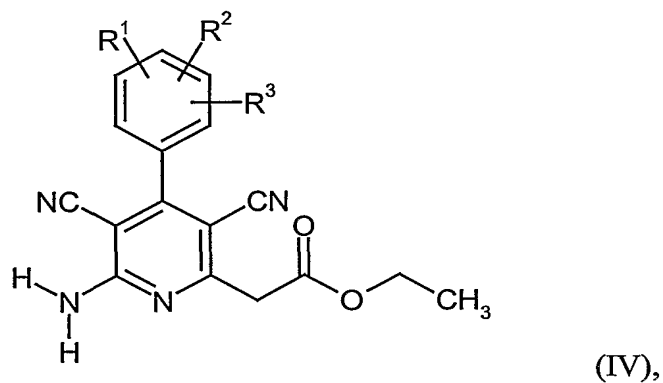
$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und X  
 25 für eine Abgangsgruppe steht,

zunächst mit Malonsäureamidethylester (III)



5

zu Verbindungen der Formel (IV)



in welcher

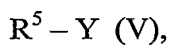
10

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umsetzt

15

und dann mit Verbindungen der Formel (V)



in welcher

20

$\text{R}^5$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und Y für eine Abgangsgruppe steht,

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

25

in welcher

$R^1, R^2, R^3, R^4$  und  $R^5$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben  
und  $R^6$  für einen Rest  $-C(O)-O-C_2H_5$  steht,

5 und gegebenenfalls anschließend mit Verbindungen der Formel (VI)



in welchen  $R^8$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

10

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

in welcher

15

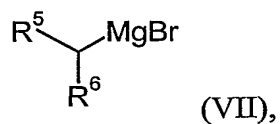
$R^6$  für einen Rest  $-C(O)-O-R^8$  steht und  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  und  $R^8$  die  
in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

oder

20

[B] Verbindungen der Formel (II)

mit Grignardverbindungen der Formel (VII)



25

in welcher

$R^5$  und  $R^6$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

30



in welcher

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben  
und  $R^4$  für Wasserstoff steht,

5

und gegebenenfalls anschließend mit Verbindungen der Formel (VIII)



10

in welcher

$R^4$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung und  $Y'$  für eine  
Abgangsgruppe steht,

15

umsetzt.

5. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
- 20 6. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.
7. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
- 25 Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen).
8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Diabetes.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/03303

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/04 C07D213/85

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 705 820 A (BAYER AG) 10 April 1996 (1996-04-10) the whole document ---	1-8
A	EP 0 282 904 A (BOEHRINGER BIOCHEMIA SRL) 21 September 1988 (1988-09-21) the whole document ---	1-8
A	WO 99 19302 A (CERMOL SA ;STATKOW PIERRE (CH); STRAUMANN DANIELLE (CH); CHATTERJE) 22 April 1999 (1999-04-22) the whole document ---	1-8
A	WO 97 27177 A (KARTON YISHAI ;RHEE ALBERT M VAN (US); JIANG JI LONG (US); KIM YON) 31 July 1997 (1997-07-31) the whole document --- -/-	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June 2002

Date of mailing of the international search report

01/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Von Daacke, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/03303

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 62233 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30 August 2001 (2001-08-30) the whole document ----	1-8
P, A	WO 01 25210 A (STASCH JOHANNES PETER ;BAUSER MARCUS (DE); VAUPEL ANDREA (DE); BAY) 12 April 2001 (2001-04-12) the whole document -----	1-8

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/03303

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0705820	A	10-04-1996	DE 4430638 A1	07-03-1996
			AU 697552 B2	08-10-1998
			AU 3020595 A	14-03-1996
			CN 1127114 A	24-07-1996
			CZ 9502198 A3	13-03-1996
			EE 9500059 A	15-04-1996
			EP 0705820 A1	10-04-1996
			FI 954007 A	01-03-1996
			HU 74618 A2	28-01-1997
			IL 115072 A	31-12-1999
			JP 8067670 A	12-03-1996
			NO 953367 A	01-03-1996
			NZ 272851 A	27-07-1997
			PL 310145 A1	04-03-1996
			RU 2154635 C2	20-08-2000
			SK 106595 A3	08-01-1997
			TW 419464 B	21-01-2001
			US 5670525 A	23-09-1997
			ZA 9507187 A	17-04-1996
EP 0282904	A	21-09-1988	IT 1204948 B	10-03-1989
			AT 79870 T	15-09-1992
			DE 3873939 D1	01-10-1992
			EP 0282904 A2	21-09-1988
			JP 63243073 A	07-10-1988
			US 4918087 A	17-04-1990
WO 9919302	A	22-04-1999	CH 692199 A5	15-03-2002
			AU 747150 B2	09-05-2002
			AU 9277198 A	03-05-1999
			CA 2306789 A1	22-04-1999
			EP 1023267 A1	02-08-2000
			WO 9919302 A1	22-04-1999
			JP 2001519415 T	23-10-2001
WO 9727177	A	31-07-1997	AU 709190 B2	26-08-1999
			AU 2246697 A	20-08-1997
			CA 2244774 A1	31-07-1997
			EP 0885192 A1	23-12-1998
			JP 2000516910 T	19-12-2000
			WO 9727177 A2	31-07-1997
			US 6066642 A	23-05-2000
WO 0162233	A	30-08-2001	AU 5464301 A	03-09-2001
			WO 0162233 A2	30-08-2001
			US 2001027196 A1	04-10-2001
WO 0125210	A	12-04-2001	DE 19947154 A1	04-10-2001
			AU 7778000 A	10-05-2001
			WO 0125210 A2	12-04-2001
			NO 20021449 A	07-05-2002

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/03303

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D405/04 C07D213/85

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 705 820 A (BAYER AG) 10. April 1996 (1996-04-10) das ganze Dokument ----	1-8
A	EP 0 282 904 A (BOEHRINGER BIOCHEMIA SRL) 21. September 1988 (1988-09-21) das ganze Dokument ----	1-8
A	WO 99 19302 A (CERMOL SA ;STATKOW PIERRE (CH); STRAUMANN DANIELLE (CH); CHATTERJE) 22. April 1999 (1999-04-22) das ganze Dokument ----	1-8
A	WO 97 27177 A (KARTON YISHAI ;RHEE ALBERT M VAN (US); JIANG JI LONG (US); KIM YON) 31. Juli 1997 (1997-07-31) das ganze Dokument ---- -/-	1-8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Juni 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

01/07/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Von Daacke, A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/03303

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 01 62233 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30. August 2001 (2001-08-30) das ganze Dokument ----	1-8
P,A	WO 01 25210 A (STASCH JOHANNES PETER ;BAUSER MARCUS (DE); VAUPEL ANDREA (DE); BAY) 12. April 2001 (2001-04-12) das ganze Dokument -----	1-8

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/03303

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0705820	A	10-04-1996	DE	4430638 A1	07-03-1996
			AU	697552 B2	08-10-1998
			AU	3020595 A	14-03-1996
			CN	1127114 A	24-07-1996
			CZ	9502198 A3	13-03-1996
			EE	9500059 A	15-04-1996
			EP	0705820 A1	10-04-1996
			FI	954007 A	01-03-1996
			HU	74618 A2	28-01-1997
			IL	115072 A	31-12-1999
			JP	8067670 A	12-03-1996
			NO	953367 A	01-03-1996
			NZ	272851 A	27-07-1997
			PL	310145 A1	04-03-1996
			RU	2154635 C2	20-08-2000
			SK	106595 A3	08-01-1997
			TW	419464 B	21-01-2001
			US	5670525 A	23-09-1997
			ZA	9507187 A	17-04-1996
EP 0282904	A	21-09-1988	IT	1204948 B	10-03-1989
			AT	79870 T	15-09-1992
			DE	3873939 D1	01-10-1992
			EP	0282904 A2	21-09-1988
			JP	63243073 A	07-10-1988
			US	4918087 A	17-04-1990
WO 9919302	A	22-04-1999	CH	692199 A5	15-03-2002
			AU	747150 B2	09-05-2002
			AU	9277198 A	03-05-1999
			CA	2306789 A1	22-04-1999
			EP	1023267 A1	02-08-2000
			WO	9919302 A1	22-04-1999
			JP	2001519415 T	23-10-2001
WO 9727177	A	31-07-1997	AU	709190 B2	26-08-1999
			AU	2246697 A	20-08-1997
			CA	2244774 A1	31-07-1997
			EP	0885192 A1	23-12-1998
			JP	2000516910 T	19-12-2000
			WO	9727177 A2	31-07-1997
			US	6066642 A	23-05-2000
WO 0162233	A	30-08-2001	AU	5464301 A	03-09-2001
			WO	0162233 A2	30-08-2001
			US	2001027196 A1	04-10-2001
WO 0125210	A	12-04-2001	DE	19947154 A1	04-10-2001
			AU	7778000 A	10-05-2001
			WO	0125210 A2	12-04-2001
			NO	20021449 A	07-05-2002